

Alopecija areata – klinička slika, patohistološka obilježja i liječenje

Alopecia areata – clinical spectrum, histology and treatment

Ines Brajac, Marija Kaštelan, Darinka Periša, Larisa Prpić-Massari, Edita Simonić, Liliana Stojnić-Soša

Sažetak. Alopecija areata neožiljni je upalni gubitak dlake na vlasištu i/ili tijelu, nepoznate etiopatogeneze. Najčešće zahvaćeno mjesto je vlasište. Histopatologija se očituje povećanim brojem katagenih i telogenih folikula te nazočnošću upalnog limfocitnog infiltrata u peribulbarnoj regiji. U liječenju alopecije areate najčešće se primjenjuju kortikosteroidi. U radu je opisana klinička i patohistološka slika uz suvremene metode liječenja alopecije areate.

Ključne riječi: alopecija areata, histopatologija, klinička slika, liječenje

Abstract. Alopecia areata is a nonscarring, inflammatory hair loss on the scalp, and/or body. Etiology and pathogenesis are still unknown. The most common affected site is the scalp. Histopathology is characterized by an increased number of the catagen and telogen follicles along with the presence of inflammatory lymphocytic infiltrate in the peribulbar region. Corticosteroids are the most popular drugs for the treatment of this disease. Clinical features, histological data as well as modern treatment options will be discussed in this article.

Key words: alopecia areata, clinical features, histopathology, therapy

Klinika za dermatovenerologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 23. 6. 2009.
Prihvaćeno: 10. 9. 2009.

Adresa za dopisivanje:

* Prof. dr. sc. Ines Brajac, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka,
Krešimirova 42, 51000 Rijeka
e-mail: ines.brajac@medri.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Alopecija areata (AA) je neožiljno, upalno ispada-nje dlake koje se javlja u oba spola, u svim dob-nim skupinama. Očituje se pojedinačnim ili multi-plim ovalnim žarištima koja se najčešće javljaju na vlasištu, ali i na drugim obraslim dijelovima kože. U teškim oblicima bolest napreduje do gu-bitka svih dlaka na tijelu.

Iako se ne radi o stanju koje ugrožava život, AA ima poražavajući psihološki i sociološki učinak na

Alopecija areata (AA) učestala je bolest koja se očituje neožiljnim ovalnim žarištima bez dlake. Žarišta mogu spontano regredirati ili progredirati u dugotrajnu totalnu alopeciju (*alopecia totalis*), odnosno univerzalnu alopeciju (*alopecia universalis*) s gubitkom svih tjelesnih dlaka.

Tijek bolesti u potpunosti je nepredvidiv, te je u ranoj fazi bolesti nemoguće dati odgovarajuću prognozu. Spontana regresija uobičajena je u žarišnoj alopeciji, ali je znatno rjeđa u totalnoj, odnosno univerzalnoj alopeciji. Loša prognoza uključuje zahvaćenost više od 30% vlasišta, pojavu bolesti prije puberteta, udruženost AA s atopijskim bolestima, ofijazu, bolesnike s pozitivnom obiteljskom anamnezom, osobe muškog spola, brzu progresiju bolesti, gubitak dlaka na trepavicama i obrvama, kao i teške promjene na noktima.

oboljelog. Incidencija je 0.1 – 0.2%, pri čemu su jednako zahvaćena oba spola. Prvu epizodu ispa-danja dlake prije 40. godine života ima 85% bole-snika¹.

KLINIČKA SLIKA

Alopecija areata očituje se ovalnim žarištima s potpunim gubitkom dlake. Žarišta mogu sponta-no regredirati ili progredirati u dugotrajnu totalnu alopeciju (lat. *alopecia totalis*, AT), odnosno uni-verzalnu alopeciju (lat. *alopecia universalis*, AU) s gubitkom svih tjelesnih dlaka¹.

AA započinje akutno, asimptomatski, u dobi iz-među 5. i 40. godine života i zahvaća podjednako oba spola. Primarno žarište u 60% slučajeva na-staje na vlasištu. Karakterističnog je izgleda, oval-no ili okruglo i oštro ograničeno. Gubitak dlaka je potpun, a koža je glatka i bez znakova upale. U te-žim slučajevima AA dlake ispadaju i na trepavica-

ma i obrvama, što može u početku biti i jedini znak bolesti. Na rubovima aktivnog žarišta, dlaka ispada spontano ili uz lagano povlačenje. Izgled ispale dlake je karakterističan za telogenu fazu ili je distrofičan u vidu uskličnika¹.

Ofijaza (lat. *ophiasis*) je klinički oblik AA karakteri-ziran primarnim žarištem obično u okcipitalnoj regiji, uz trakastu progresiju uz rubove vlasišta. AT i AU su teški oblici bolesti s potpunim gubit-kom dlaka na vlasištu, odnosno gubitkom svih tjelesnih dlaka. Razvijaju se akutno ili postepeno, iz žarišnih oblika, i to najčešće ofijaze. Paranevo-idna alopecija je poseban oblik bolesti s ispada-njem dlake u okolini melanocitnih nevusa.

AA je praćena promjenama na noktima i očima što ukazuje na sustavnu prirodu bolesti. Promjene na noktima su nazočne u 7 - 66% slučajeva i pretho-de, slijede, ili su ponekad i jedini znak AA^{2,3}. Nokti mogu imati točkaste udubine, uzdužne brazde, ne-pravilna zadebljanja ili su pak zamućeni i lomljivi. Difuzno zadebljanje nokatne ploče dovodi do tra-hionihije, što se uočava u 3,3% odraslih osoba i 12% djece s AA⁴. Veće distrofične promjene koje ponekad vode k ispadanju noktiju u korelaciji su sa stupnjem gubitka kose². Pretpostavka da se radi o promjenama vezanim uz AA potvrđena je patohi-stološkim nalazom. Promjene na očima primijeće-ne tijekom AA su rijetke i očituju se kataraktom, koja je češća u atopičara, kao i asimptomatskim točkastim zamućenjima leće, atrofijom irisa ili pak promjenama na krvnim žilama fundusa oka¹.

Zadovoljavajuća klasifikacija AA za sada nije uči-njena. Podjela koja uključuje i pridružene bolesti nastala je na temelju dugogodišnje kliničke studije još 1965. godine⁵. Tako je Ikeda AA podijelio na sljedeće oblike: uobičajeni tip, atopični, prehiper-tenzivni i kombinirani tip⁵.

TIJEK BOLESTI I PROGNOZA

AA se najčešće javlja u akutnom i blagom, a rjeđe u kroničnom, teškom obliku bolesti, gdje dlaka u naletima ispada tijekom niza godina. Međutim, maligne, fulminantne alopecije dovode u vrlo krat-kom vremenu do potpunog gubitka dlaka na tijelu. Trajanje početne atake bolesti u 30 % slučajeva kraće je od šest mjeseci, u 50 % slučajeva kraće od jedne godine, a u 70 - 80 % slučajeva kraće je od pet godina. Potpuni oporavak izostaje u 20 - 30 % slučajeva. Tijek bolesti u potpunosti je nepredvi-div, te je u ranoj fazi bolesti nemoguće dati odgo-

varajuću prognozu. Spontana regresija uobičajena je u žarišnoj alopeciji, ali je znatno rjeđa u AT i AU. Loša prognoza uključuje zahvaćenost više od 30% vlasišta, pojavu bolesti prije puberteta, udruženost AA s atopijskim bolestima, ofijazu, bolesnike s pozitivnom obiteljskom anamnezom, osobe muškog spola, brzu progresiju bolesti, gubitak dlaka na trepavicama i obrvama, kao i teške promjene na noktima¹.

PATOHISTOLOŠKI NALAZ

Smanjeni broj ili nedostatak zrelih anagenih folikula u histološkim rezovima upućuje na dijagnozu AA. Glavno histološko obilježje AA je infiltrat mononukleara koji okružuje duboke dijelove folikula poput roja pčela. Smješten je peribulbarno i intrafolikularno, a intenzitet i gustoća smanjuju se s vremenom trajanja AA^{6,7}. Matriks dlake obilno je infiltriran limfocitima. Infiltrat je napose izražen u terminalnim folikulima čiji se bulbusi nalaze u potkožnom tkivu, a sačinjavaju ga T-limfociti^{8,9}. Uz infiltrat mononukleara vidljiva je inkontinencija pigmenta, nekroza stanica matriksa i vakuolarna oštećenja.

Rana, aktivna lezija AA pokazuje promjene regresivnog karaktera. Zahvaćeni anageni folikul prolazi katagenu involuciju i ispada u telogenoj fazi^{6,7}. Nakon toga, folikul se velikom brzinom vraća u anagenu fazu i ciklus se ponavlja. Zbog ponavljanja tog ciklusa i pridruženog upalnog procesa, folikul dlake prolazi kroz dvije važne morfološke promjene: trihomalaciju i minijaturizaciju. Trihomalacija se očituje kratkom, nepotpuno keratiniziranom dlakom, stoga se u dlaci mogu naći stanice s jezgrama ili je vidljiv isključivo keratinski debris. Minijaturizacija je najočitija značajka alopecije i očituje se minijaturnim hipoplastičnim folikulima zaustavljenim u ranoj anagenoj fazi. Bulbus je mali, tanak, površno smješten u koži, matriks je znatno reduciran, a sama papila sadrži samo nekoliko stanica⁶. Opisani hipoplastični folikul dlake proizvodi unutarnju ovojnica korijena i nesavršenu rudimentarnu strukturu nalik na dlaku. Nepotpuna regresija može se očitovati obiljem smanjenih anagenih folikula, od kojih većina ima tipični peribulbarni infiltrat. Ako su ti folikuli i sposobni proizvesti dlaku, ona je tipično bez pigmenta. Broj melanocita i melanizacija je općenito smanjen, što se objašnjava parcijalnom ili nepotpunom melanocitnom aktivnošću u ranoj anagenoj fazi¹⁰.

Kasni stadij bolesti očituje se brojnim minijaturiziranim i telogenim folikulima. Nazočne su i nanogene dlake koje predstavljaju međufazu između velusnog i terminalnog anagenog dlačnog folikula^{6,11,12}. Ako bolest prijeđe u kroničnu fazu, upalni infiltrat u potpunosti nestaje¹³. Melanociti nestaju iz bulbusa i pomiču se prema dermalnoj papili. Degenerativne promjene strukture, kompozicije i aktivnosti melanocita u ovisnosti su o aktivnosti bolesti. Tijekom bolesti zabilježen je i neuobičajeni smještaj melanocita u vanjskoj ovojnici korijena¹⁴. Folikularna se deplecija zapaža isključivo u teškim oblicima AA. Pogoršava se s trajanjem bolesti i s dobi bolesnika¹⁵.

Ukoliko u leziji AA nedostaje folikularni infiltrat, dijagnoza bolesti ovisi o prepoznavanju drugih histoloških značajki. Nazočnost eozinofila unutar peribulbarnog infiltrata te između fibroznih tračaka karakteristična je za sve faze bolesti. Izgled i veličina lojnih i znojnih žlijezda ovisi o trajanju bolesti. S vremenom mogu postati atrofične i malobrojne, iako njihovo oštećenje ne ovisi o težini kliničke slike^{16,17}. Degeneracija folikularnih keratinocita u donjim dijelovima folikula, te melanocita, Langerhansovih stanica i stanica dermalne papile također se povremeno uočava^{18,19}.

LIJEČENJE ALOPECIJE AREATE

Terapijska strategija usmjerena je na stimulaciju rasta kose utjecajem na imuna zbivanja oko FD i uglavnom je simptomatska. Izuzetno nepredvidiv tijekom AA čini procjenu uspješnosti teškim zadatkom te je upitno ima li dosadašnje liječenje bilo kakav utjecaj na sam tijek bolesti²⁰, no poboljšanje stanja nakon liječenja protuupalnim sredstvima podupire hipotezu o sudjelovanju imunološkog sustava u patogenezi bolesti.

Suvremeno liječenje AA uključuje primjenu nespecifičnih iritansa, različitih imunosupresivnih sredstava, te u novije vrijeme i tzv. bioloških lijekova. Među iritansima najčešće se koristi dithranol koji ima nespecifični imunomodulatorni učinak²¹. U aktivnih, brzo progresivnih AA, bolji rezultati postižu se sustavnom primjenom steroida u malim ili pak vrlo visokim dozama, kao pulsna terapija ili u kombinaciji s ciklosporinom^{22,23}. Ograničena manja alopecična žarišta na vlasištu i bradi liječe se intralezionom primjenom steroida. Dobar učinak imaju i različiti topički imunomodulatori, ali je vjerojatno najčešće korišten topički

pripravak u liječenju AA minoksidil. Učinkovitost primjene 5%-tne otopine minoksida dva puta dnevno očekuje se u čak 40% bolesnika nakon jedne godine liječenja²¹.

Biološki lijekovi predstavljaju novu skupinu lijekova koji ciljno blokiraju neke receptore i/ili proupalne medijatore važne u imunopatogenezi AA, no etanercept, koji je blokator čimbenika nekroze tumora-alfa, nije se pokazao učinkovitim u liječenju opsežne AA²⁴. Nadalje, uočeno je da su neki bolesnici tijekom liječenja etanerceptom i infliksimabom,

Suvremeno liječenje AA uključuje primjenu nespecifičnih iritansa, različitih imunosupresivnih sredstava te u novije vrijeme i tzv. bioloških lijekova. Biološki lijekovi predstavljaju novu skupinu lijekova koji ciljno blokiraju neke receptore i/ili proupalne medijatore važne u imunopatogenezi AA. Tako se primjerice etanercept, blokator čimbenika nekroze tumora-alfa, nije pokazao učinkovitim u liječenju opsežne AA. Također je uočeno da su neki bolesnici tijekom liječenja etanerceptom i infliksimabom, koji također blokira TNF-alfa molekulu, razvili tešku AA.

koji također blokira TNF-alfa molekulu, razvili tešku AA²⁵. Primjena drugih bioloških lijekova za sada nije ispitana na dovoljnom broju bolesnika, te se ne može procijeniti njihova učinkovitost.

Zaključno, AA je organ specifična bolest, tipične kliničke slike i karakterističnog patohistološkog nalaza. Liječenje AA još uvijek predstavlja velik izazov za dermatologe jer se unatoč širokim terapijskim mogućnostima još uvijek ne postižu zadovoljavajući rezultati u težim oblicima bolesti.

REFERENCE

- Hoffman R, Happle R. Alopecia areata. Teil 1: Klinik, Ätiologie, Pathogenese. Hautarzt 1999;50:222-31.
- Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA, Cameli N, Pileri S. Is trachyonychia, a variety of alopecia areata, limited to the nails? J Invest Dermatol 1995;104:275-85.
- Tosti A, Bardazzi F, Piraccini BM, Fanti PA. Trachyonychia (twenty nail dystrophy): clinical and pathological study of 23 patients. Br J Dermatol 1994;131:866-72.
- Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso M. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. Pediatr Dermatol 1994;11:112-5.
- Ikeda T. A new classification of alopecia areata. Dermatologica 1965;113:421-45.
- Restrepo R, McKee P, Calonje E. Diseases of the hair. In: McKee Ph, Calonje E, Granter SR (eds). *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 3th edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005:1073-9.
- Loffreda M. Inflammatory diseases of hair follicles, sweat glands and cartilage. In: Elden D, Elantsas R, Bennett J (eds). *Lever's Histopathology of the Skin*. 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 483-5.
- Ghersetich I, Campanile G, Loti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. Int J Dermatol 1996;35:28-33.
- Todes-Taylor N, Turner R, Wood GS, Stratte PT, Morhenn VB. T cell subpopulations in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1984;11:216-23.
- Messenger AG, Bleeher SS. Alopecia areata. Light and electron microscopic pathology of the regrowing white hair. Br J Dermatol 1984;110:155-62.
- Headington JT. The histopathology of alopecia areata. J Invest Dermatol 1991;96:695.
- Whiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. J Invest Dermatol 1995;104:265-75.
- Messenger AG, Slater DN, Bleeher SS. Alopecia areata: alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. Br J Dermatol 1986;114:337-47.
- Tobin DJ, Fenton DA, Kendall MD. Ultrastructural observations on the hair bulb melanocytes and melanosomes in acute alopecia areata. J Invest Dermatol 1990;94: 83-7.
- Waiting DA. Histopathology of alopecia areata in horizontal sections of scalp biopsies. J Invest Dermatol 1995;104:265-75.
- Silverstein AM, Rose NR. There is only one immunosystem. The view from immunopathology. Semin Immunol 2000;12:173-8.
- McElwee KJ, Hoffmann R. Alopecia areata – animal models. Clin Exp Dermatol 2002;27:410-7.
- Elston DM, Mc Collough ML, Bergfeld WF, Liranzo MO, Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: a helpful diagnostic feature of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1997;37:101-6.
- Hull SM, Nutbrown M, Pepall L, Thornton MJ, Randall VA, Cunliffe WJ. Immunohistologic and ultrastructural comparison of the dermal papilla and hair follicle bulb from "active" and "normal" areas of alopecia areata. J Invest Dermatol 1991;96:673-81.
- Ross EK, Shapiro J. Management of hair loss. Dermatol Clin 2005;23:227-43.
- Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. Inter J Dermatol 1999;38:195-245.
- Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. Internat J Dermatol 1996;35:133-6.
- Shapiro J, Harvey L, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata. A clinic and immunopathologic evaluation. J Am Acad Dermatol 1997;36:114-7.
- Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. J Am Acad Dermatol 2005;52:1082-4.
- Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. Arch Dermatol 2005; 141:759-60.